

Débat contradictoire : Pour ou contre les moustiquaires imprégnées ?

[A debate full of contradictions: for or against impregnated mosquito nets?]

Modérateur : P. GUILLET

Pour : Plaidoyer pour les moustiquaires imprégnées dans les programmes de lutte contre le paludisme.

M. Coosemans & U. d'Alessandro

Institut de médecine tropicale "Prince Léopold", 155 Nationalestraat, B-2000 Antwerpen, Belgique.

Manuscrit n° 2156/Pharo 7. Journée "Situation et perspectives en prophylaxie antipaludique", vendredi 19 mai 2000 à l'IMTSSA, Le Pharo, Marseille, France.

Summary: **Pleading for insecticide treated nets in malaria control programmes.**

Insecticide Treated Nets (ITNs) represent for Malaria Control Programmes an important and efficacious tool for decreasing malaria incidence. In a large number of countries outside Africa, where in most cases malaria is unstable or the risk of epidemics is high, the long-term efficacy of ITNs is widely accepted. However, it is unclear whether this applies to situations where transmission is intermediate or intense. Comparisons of epidemiological data from areas with different transmission levels led to contradictory results in terms of the long-term impact of ITNs in Africa. Besides the methodological problems, these comparisons do not take into account the mortality indirectly linked to malaria and the time distribution of infective bites. This discussion helps in drawing attention to the possible risk of shifting mortality and morbidity to older age groups. Although an increased incidence of cerebral malaria cannot be ruled out in areas of intense transmission, the overall impact will probably be beneficial. These non-conclusive comparisons should not slow down the implementation of ITN programmes. The first report on the long-term effect of ITNs contradicts the more pessimistic predictions. Simply reducing the transmission peaks could substantially decrease malaria mortality and morbidity. The improvement of the distribution and re-impregnation systems should make ITNs more operational.

Résumé :

Les programmes de lutte contre le paludisme disposent aujourd'hui avec les moustiquaires imprégnées d'insecticide (MI) d'un outil de prévention remarquablement efficace pour diminuer l'incidence de la maladie. L'efficacité à long terme est indiscutable dans des situations de paludisme instable et épidémique, situation qui prévaut dans un grand nombre de pays hormis l'Afrique. Dans les zones endémiques avec une transmission intermédiaire ou élevée, l'effet à long terme n'est pas démontré. Les comparaisons entre localités à transmission intermédiaire ou élevée et sans intervention sont contradictoires quant aux perspectives de l'efficacité à long terme des MI en Afrique. En dehors des problèmes de mesures et de méthodologie, ces comparaisons ne tiennent pas compte de la mortalité indirecte liée au paludisme et de la répartition de la transmission dans le temps. Cette controverse a le mérite d'attirer l'attention sur le risque toujours possible d'un décalage de la morbidité et de la mortalité vers les enfants plus âgés. Dans les zones à forte transmission, une augmentation de l'incidence du paludisme cérébral n'est pas exclue, sans pour autant compromettre les bénéfices de manière globale. Néanmoins, ces comparaisons non concluantes ne peuvent pas servir de prétexte pour retarder la mise en place de vastes programmes MI. D'ailleurs les premiers résultats des évaluations à long terme contredisent les prévisions les plus pessimistes. La simple réduction des pics de transmission pourrait à elle seule réduire la mortalité et la morbidité palustre. L'amélioration des systèmes de distribution et de ré-imprégnation des moustiquaires doit rendre l'outil plus opérationnel.

**insecticide treated net
malaria
long term efficacy
effectiveness
malaria
prevention
control**

**moustiquaire imprégnée d'insecticide
paludisme
efficacité à long terme
efficience
paludisme
prévention
contrôle**

Introduction

Malgré les progrès de la médecine, le paludisme demeure un des grands fléaux planétaires et environ 90 % des cas cliniques se produisent en Afrique. Deux types d'action sont possibles dans la lutte contre le paludisme : les mesures curatives se basant sur la prise en charge rapide et correcte

des cas cliniques et les mesures préventives avec la chimioprophylaxie et la lutte antivectorielle. Dans un grand nombre de pays endémiques, le contrôle du paludisme se limite essentiellement au traitement présomptif des malades. En absence de diagnostic biologique, on a le plus souvent recours à des antipaludéens de première ligne peu coûteux comme la chloroquine ou la pyriméthamine-sulfadoxine. L'extension de la

résistance à ces médicaments rend la tâche des responsables de la santé difficile dans le choix de solutions souvent plus onéreuses. La lutte antivectorielle, basée autrefois sur les pulvérisations intradomiciliaires, est le plus souvent difficile à organiser dans le cadre des structures de santé existantes. Les moustiquaires imprégnées d'insecticides (MI) se sont rapidement imposées comme une solution alternative pour réduire l'incidence de la maladie. Les premiers essais de MI datent de 1930, mais il a fallu attendre la découverte des pyréthrianoïdes de synthèse, vers la fin des années 70, pour se lancer dans des projets d'évaluations plus systématiques (18). Vingt ans plus tard, on songe enfin à utiliser cette méthode de lutte contre le paludisme en Afrique (2), mais une partie de la communauté scientifique reste sceptique quant à son efficacité à long terme. Nous proposons de passer en revue les différents aspects nécessaires pour rendre l'outil opérationnel: l'efficacité à court et à long terme, l'efficacité, le coût et la durabilité.

Efficacité vis-à-vis des piqûres de moustiques

Peu de personnes mettront en doute l'efficacité d'une moustiquaire ordinaire pour s'assurer une nuit tranquille. Cependant, il faut qu'elle soit correctement utilisée c'est-à-dire bien bordée, non trouée et suffisamment grande pour éviter tout contact corporel avec le tissu. Tout manquement à ces principes sera rapidement repéré par les moustiques.

Avec l'avènement des moustiquaires imprégnées, davantage de négligences sont autorisées. Elles constituent le piège idéal à moustiques, pour autant que ceux-ci aient une activité nocturne. Le principe est simple: la femelle attirée par l'hôte sous la moustiquaire atterrit sur le tissu imprégné et est anéantie rapidement (effet "knock down"). Vers la fin des années 70, avec la synthèse des pyréthrianoïdes comme la perméthrine et la deltaméthrine, ce type d'application était devenu possible: ces produits tuent rapidement les insectes, ils exercent une action durable et, aux doses utilisées, ils ne sont pas toxiques pour les mammifères. En plus de l'effet létal, ces produits exercent un effet excito-répulsif modifiant considérablement le comportement des moustiques en quête de leurs hôtes. Moins de moustiques entrent dans les maisons et ceux qui échappent à une action fatale du produit sont inhibés dans leur comportement piqueur. Donc la présence d'une moustiquaire imprégnée dans une pièce sera bénéfique pour tous ceux qui dorment sans moustiquaires dans la même pièce (8, 19).

Efficacité des MI sur la mortalité globale et sur la morbidité palustre

Plusieurs essais randomisés à grande échelle ont été effectués dans des zones à transmission différente et ont fait l'objet d'une méta-analyse (15). En Afrique, une large utilisation des MI réduirait la mortalité globale de 20 %. Mais l'efficacité protectrice (EP) des MI a tendance à diminuer en Afrique avec une augmentation du taux annuel d'inoculation entomologique (TAIE): pour un TAIE de 10 à 500, l'EP varie d'environ 30 % à environ 14 %. L'estimation de l'EP est basée sur le risque relatif de décès (proportion du taux de mortalité dans le groupe sous intervention par rapport au groupe témoin) et ne tient nullement compte du risque initial. Par contre, la réduction du risque absolu de décès, obtenu en soustrayant le taux de mortalité sous intervention du taux initial, est identique quel que soit le niveau de transmission. Pour 1 000

enfants protégés et âgés de 1 à 59 mois, 6 décès environ peuvent être prévenus par an. La réduction du risque absolu dépend également de la qualité des soins de santé (16).

L'estimation de la réduction de la mortalité spécifique liée au paludisme est pratiquement toujours plus faible que la diminution de la mortalité globale. Ceci démontre, d'une part, que la détermination de la mortalité due au paludisme estimée par autopsie verbale est peu fiable et que, d'autre part, le paludisme est très certainement une cause indirecte de décès (1, 21). Une seule étude s'est intéressée à l'impact des MI sur la fréquence du paludisme sévère (25). Les hospitalisations pour paludisme grave et compliqué étaient réduites de moitié, ce qui est considérable lorsqu'on connaît les souffrances ainsi épargnées et les coûts associés à la prise en charge de ces patients et ce, autant pour les familles que pour les services de santé. Toutes les études retenues pour cette méta-analyse font état d'une diminution de moitié des accès paludiques simples, et de celle que soit l'intensité de la transmission (15).

Deux problèmes majeurs liés à ce type d'essais demeurent cependant sans réponse: d'une part ces interventions sont limitées dans le temps et l'efficacité à long terme reste donc inconnue, d'autre part ces essais se déroulent dans les conditions optimales. L'impact des MI dans les conditions opérationnelles (efficacité) est encore trop peu documenté.

Les bénéfices des MI à long terme

Dans les zones épidémiques ou à paludisme instable, la protection immunitaire est absente et chaque piqûre infectée d'anophèle entraîne un accès de paludisme et un risque non négligeable de décès en l'absence de traitement. Il en est de même pour les voyageurs non-immuns s'exposant aux piqûres d'anophèles dans les zones endémiques (27). Par conséquent, le bénéfice à long terme des MI est évident, encore faudra-t-il identifier les groupes à risques dans les zones épidémiques pour cibler la lutte anti-vectorielle en vue d'obtenir un rapport coût-efficacité acceptable.

La situation est plus complexe dans des zones à transmission d'intensité intermédiaire ou élevée. Dans les zones à forte transmission, l'impact des MI sera probablement moins important à long terme qu'il ne l'est à court terme (21). La protection, observée au cours des essais randomisés, pourrait s'expliquer par la conjonction d'une diminution rapide de la transmission dès le début de l'intervention et d'un haut niveau d'immunité anti-paludique acquis avant l'intervention. A plus long terme, la contribution de l'immunité devrait diminuer, du fait même de la diminution de la transmission.

À défaut d'expérience à long terme, plusieurs auteurs se sont intéressés à étudier la mortalité ou la morbidité en fonction du niveau de transmission dans différentes localités en Afrique. Ces situations dites "d'équilibre" devraient permettre de se faire une idée de l'impact d'un programme de lutte anti-vectorielle après ré-équilibrage de la réponse immunitaire suite à une diminution persistante de la transmission. Tous les auteurs s'accordent à dire que plus la transmission augmente, plus la mortalité et la morbidité se concentrent chez les jeunes enfants (21). Néanmoins, les résultats de ces analyses sont contradictoires quant à la relation TAIE-mortalité palustre et cela suscite une vive controverse quant à l'utilité des MI en Afrique (9, 10, 14, 17, 22 27). Certains auteurs font état d'une augmentation systématique, mais non linéaire, de la mortalité avec le TAIE variant de 1 à 1 000, même si des exceptions sont observées (17). D'autres données suggèrent une augmentation progressive de la mortalité due au paludisme avec la transmission

mais, en présence d'une transmission pérenne et intense, cette mortalité serait moindre (29). Une troisième série d'extrapolations envisage que la mortalité palustre reste constante au-delà de 0,125 piqûres infectantes par personne et par an, ce qui correspond à une inoculation par personne tous les 8 ans. Dans le dernier cas, avec un TAIE > 1, on ne peut effectivement rien espérer d'une lutte antivectorielle (31).

Ces analyses ont fait l'objet de nombreux commentaires sur la méthodologie utilisée. D'une part, chaque situation palustre est sujette à des variations importantes et n'est donc pas en équilibre (21). L'estimation de la mortalité due au paludisme et de la transmission est difficile, sans parler des erreurs de mesures (10, 17, 21). Le TAIE doit également être utilisé avec précaution, considérant que ce paramètre ne nous renseigne pas sur la distribution des piqûres infectantes sur des périodes plus courtes (10). Il est probable qu'une transmission pérenne et intense entraîne une mortalité moindre qu'une transmission saisonnière et intense, mais il est improbable qu'une utilisation massive de MI transforme une transmission pérenne en transmission saisonnière (21). D'autre part, les comparaisons géographiques mesurent essentiellement la mortalité directe, or le rapport entre la mortalité paludique directe et indirecte est variable et probablement dépendant du niveau de transmission. La mesure de la mortalité due au paludisme (directe et indirecte) ne pourrait être estimée que par la réduction de la mortalité globale après éradication du paludisme (21), ce qui est à l'heure actuelle impensable en Afrique, mais l'exemple du Sri Lanka est très illustratif à cet égard. Au Sri Lanka, la diminution de la mortalité globale était en relation directe avec le niveau d'endémicité observé avant la campagne d'éradication dans les différents districts (20).

Le taux d'admission pour paludisme sévère (paludisme cérébral et anémie sévère liée au paludisme) en milieu hospitalier, en relation avec l'intensité de transmission, pourrait également nous éclairer sur l'effet d'un programme de MI sur l'incidence relative des deux types de paludisme sévère. Deux études (28, 29) nous montrent que l'anémie sévère due au paludisme se produit plus fréquemment chez de plus jeunes enfants que le paludisme cérébral et que le rapport anémie sévère/paludisme cérébral augmente avec la transmission. Ces études suggéreraient que l'utilisation massive de MI s'accompagne d'une augmentation de l'incidence du paludisme cérébral dans les zones à forte transmission (22). Néanmoins, cela ne veut pas dire qu'il y aura une augmentation des cas de paludisme grave et compliqué. L'incidence de celui-ci pourrait diminuer malgré une augmentation relative des cas de paludisme cérébral.

Au Sénégal, TRAPE & ROGIER (31) comparent l'incidence annuelle des épisodes de paludisme dans trois populations exposées à environ 1,20 et 200 piqûres infectantes par an. À l'âge de 60 ans, chaque individu aurait expérimenté 30, 62 et 43 épisodes de paludisme, respectivement. En conséquence, les auteurs concluent que la réduction de la transmission dans une zone à transmission d'intensité intermédiaire ou élevée ne diminuera pas le nombre d'accès de paludisme encourus tout au long d'une vie. Dans ces conclusions, les auteurs ne tiennent nullement compte de la distribution de ces épisodes en fonction de l'âge. Avec un TAIE de 20, les épisodes sont répartis tout au long de la vie, alors que, soumis à un taux d'inoculation 10 fois plus élevé, ce sont surtout les enfants de moins de 5 ans qui sont touchés. On imagine aisément que, dans une zone à forte transmission, les chances de survie d'un jeune enfant faisant six épisodes par an, mais essentiellement concentrés durant la courte période de transmission, sont moindre que celles d'un enfant faisant deux épisodes par an dans un village à transmission intermédiaire (10). Si la mor-

talité indirecte liée au paludisme est importante et si les cofacteurs sont concentrés chez les enfants les plus jeunes, on peut raisonnablement penser qu'un simple report des premiers épisodes de paludisme diminue la mortalité totale liée au paludisme (21).

TRAPE & ROGIER (31) utilisent également les fluctuations saisonnières de la transmission dans une même localité pour prédire les effets à long terme des MI. La diminution annuelle de la transmission en fin de saison des pluies est comparée à la diminution obtenue par un programme de lutte antivectorielle. Cette diminution saisonnière ou obtenue artificiellement par MI est suivie d'une diminution importante de la morbidité palustre, mais à court terme seulement. On peut aisément renverser le raisonnement: en présence d'une transmission saisonnière, il est généralement admis que les attaques cliniques surviennent pendant et juste après la saison de transmission. Le but de la lutte antivectorielle dans un programme de contrôle du paludisme serait justement de couper les pics de transmission et donc de viser à une répartition plus homogène des inoculums. Au Burundi, dans une zone rizicole avec une transmission annuelle de 77 piqûres infectantes par an, des campagnes de pulvérisation intradomiciliaire d'insecticide ciblées dans le temps ont permis d'enrayer les périodes de forte transmission. La prévalence des fortes charges parasitaires est passée de 35 à moins de 5 % et ce durant plus de 6 ans (4, 7). De même, on peut penser que l'utilisation des MI contribuera à éliminer les pics de transmission, considérant que la motivation à utiliser les MI est déterminée en première instance par la nuisance, importante en saison des pluies (5, 32).

Deux programmes de recherche s'intéressent aujourd'hui à mesurer l'impact à long terme des MI. Une première étude (projet KINET) a démarré en 1996 dans la vallée du Kilombero en Tanzanie et couvre une population d'environ 350 000 personnes (3). Une deuxième étude est en cours au Burkina Faso et évalue l'impact des rideaux imprégnés. Les premières conclusions sont réconfortantes: la durée de la protection, 2 ou 4 ans, ne modifie pas l'efficacité protectrice des rideaux imprégnés chez les enfants de moins de 5 ans et aucun décalage de la mortalité, touchant davantage les enfants plus âgés, n'a été mis en évidence. De plus, les enfants nés durant la période d'intervention ont plus de chance de survivre que les enfants nés avant l'intervention (12).

Les problèmes liés à l'efficacité

Il est évident que l'efficacité ne peut qu'être inférieure à l'efficacité observée lors des études bien contrôlées. La seule étude dont on dispose aujourd'hui sur l'efficacité des MI concerne l'évaluation du programme national MI en Gambie. À la fin de la première année, on observait une diminution de 25 % de la mortalité globale chez les enfants en dessous de 10 ans (11). On peut comparer cette réduction à celle obtenue lors d'une étude sur l'efficacité effectuée dans le même pays où la mortalité avait chuté de 63 % chez les enfants de 1-4 ans (1). Lors des essais contrôlés, la couverture est optimale (>80%). Cette couverture est rarement atteinte dans un programme opérationnel. Si les MI assurent seulement une protection individuelle, on peut estimer que l'impact sera proportionnel à la couverture. Autrement dit, les MI protègent les personnes dormant sous moustiquaire mais elles ne diminuent pas la capacité d'une population de vecteurs à transmettre. Un programme de santé publique est d'autant plus intéressant que la fraction non protégée bénéficie des avantages grâce à un effet de masse. Avec les MI, cela se traduira par une diminution de la capacité vectorielle. Le taux de couverture nécessaire pour

obtenir cet effet de masse n'est pas encore connu. Les répercussions quant à la stratégie choisie seront très différentes : dans un premier cas, le programme ciblera les groupes à haut risque, dans le deuxième cas, en présence d'un effet de masse, le programme visera une couverture élevée. En Gambie, l'effet de masse n'a pas pu être démontré (26), par contre de nombreuses autres études font état d'une diminution importante de la transmission (jusqu'à plus de 90 %) au niveau de l'ensemble de la communauté (19). Une des explications serait que l'afflux de vecteurs venant de villages voisins non traités est plus important en Gambie (17 %) que dans d'autres localités étudiées (1,5 % en Tanzanie) (26). En pratique, la mise à disposition des MI, famille par famille, est plus facile à réaliser qu'une action communautaire. L'effet de masse peut alors être considéré comme un bénéfice additionnel mais non négligeable de la protection individuelle, et non comme un facteur empêchant la mise en place de systèmes de distribution efficaces (19). Lors des campagnes de pulvérisations intradomiciliaires, il est relativement aisé de connaître le taux de couverture. Avec les MI, le taux de couverture réel est plus difficile à estimer. Ce n'est pas parce que les habitants disposent de MI qu'ils les utilisent. La motivation à se protéger dépend essentiellement du niveau de nuisance (5, 32). Au Burundi, avec au moins une MI utilisée dans une habitation sur deux (couverture 50 %), la prévalence de fortes parasitémiées était diminuée d'environ 50 %. Un effet de masse (réduction de 50 % de la transmission) a pu être observé en dépit de ce faible taux de couverture (33).

L'utilisation des MI dépend également de l'accessibilité du produit : il faut que le prix soit abordable pour les populations les plus démunies et qu'il y ait suffisamment de points de distribution. Les programmes de marketing social mis en place au Rwanda, Zimbabwe, République Centrafricaine, Tanzanie sont très prometteurs. Ainsi, dans une région de Tanzanie couvrant 350 000 habitants, le pourcentage de familles disposant d'au moins une MI est passé de 37 à 52 %. Le prix de 5 \$ pour une moustiquaire et de 0,40 \$ pour une imprégnation semble être bien accepté par la population, le programme intervient pour 66 % du coût de la moustiquaire et 17 % pour l'insecticide (3). Au Vietnam, le coût total par personne protégée et par an est 0,50 \$ pour la pulvérisation intradomiciliaire et de 0,90 \$ avec les MI. La différence entre les deux méthodes réside dans la contribution du programme : dans le premier cas, le programme intervient pour 100 % du coût, alors que, dans le deuxième cas, son intervention n'est que de 36 % (34). Cette intervention comprend également le coût des moustiquaires distribuées gratuitement. Vu les budgets limités des programmes et des ministères de la santé publique, cette contribution de la population permet d'assurer la durabilité de la lutte antivectorielle. Il faudra cependant rester vigilant quant à l'accessibilité financière des plus démunis.

Un autre problème qui interpelle les intervenants dans un programme de MI est la réimprégnation régulière et le suivi de la qualité de l'imprégnation. Cela nécessite des campagnes de sensibilisation, mais également des stratégies d'imprégnation tenant compte des habitudes locales, telle que la fréquence de lavage (23). Un simple test a été mis au point pour le contrôle de qualité de l'imprégnation à la perméthrine (35).

La résistance des vecteurs aux pyréthrinoides a été récemment observée dans différentes localités en Côte d'Ivoire, Bénin et Burkina Faso (6). Il faudra évaluer l'impact de cette résistance, neutralisant l'effet choc (knock-down), sur le comportement de l'anophèle au moment de la piqure (effet d'inhibition). Ce phénomène est cependant limité aux zones rurales utilisant massivement des pesticides à des fins agricoles.

Conclusion

Les programmes de lutte contre le paludisme disposent aujourd'hui d'un outil de prévention remarquablement efficace pour contrôler ce fléau. L'efficacité à long terme est indiscutable dans des situations de paludisme instable et épidémique, or c'est la situation qui prévaut dans un grand nombre de pays hormis l'Afrique. Dans les zones endémiques avec une transmission intermédiaire ou élevée, l'effet à long terme n'est pas démontré. Les comparaisons entre localités à transmission intermédiaire ou élevée et sans intervention sont contradictoires quant aux perspectives de l'efficacité à long terme des MI en Afrique. En dehors des problèmes de mesures et de méthodologie, ces études ne tiennent pas compte de la mortalité indirecte liée au paludisme et celle-ci n'est pas négligeable. Cette controverse a le mérite d'attirer l'attention sur le risque toujours possible d'un décalage de la morbidité et de la mortalité vers les enfants plus âgés. Dans les zones à forte transmission, une augmentation de l'incidence du paludisme cérébral n'est pas exclue, sans pour autant compromettre les bénéfices de manière globale. Néanmoins, ces comparaisons géographiques non concluantes ne peuvent pas servir de prétexte pour retarder la mise en place de vastes programmes MI (14). D'ailleurs, les premiers résultats des évaluations à long terme contredisent les prévisions les plus pessimistes. L'amélioration de la prise en charge des patients est bien sûr la première priorité et, ici aussi, il serait trop facile de prendre pour prétexte la résistance à la chloroquine pour laisser tomber les bras. La combinaison des deux volets, le curatif et la prévention, n'est pas un luxe pour contrôler efficacement le paludisme, d'autant plus que l'apparition de la chloroquino-résistance a été associée à une forte mortalité (30). Le coût-efficacité des MI est considéré comme attractif, voire très attractif, pour les pays à faible revenu (13). On peut se lamenter sur le budget trop faible des systèmes de santé et sur les choix à faire dans ses priorités. Il s'agit essentiellement de volonté politique et de la solidarité de l'aide internationale. Une multitude de nouvelles initiatives voit aujourd'hui le jour, comme Roll Back Malaria qui vise une réduction de 50 % de mortalité due au paludisme d'ici l'an 2010 (24). Espérons que ces nouvelles initiatives arriveront à mobiliser les autorités nationales et internationales, mais également tous les intervenants possibles (partenaires publics, privés, associatifs) pour améliorer à la fois le curatif et la prévention.

Références bibliographiques

- ALONSO P, LINDSAY S, ARMSTRONG-SHELLENBERG J, CONTEH J, HILL A *et al.* - The effect of insecticide-treated bed nets on mortality of Gambian children. *Lancet*, 1991, **i**, 1499-1502.
- ANONYME - Meeting on insecticide-impregnated materials. *TDR news* 1996, **50**, 3-4.
- ARMSTRONG-SHELLENBERG J, ABDULLA S, MINJA H, NATHAN R, MUKASA O *et al.* - KINET: a social marketing programme of treated nets and net treatment for malaria control in Tanzania, with evaluation of child health and long-term survival. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1999, **93**, 225-231.
- BARUTWANAYO M, COOSEMANS M, DELACOLLETTE C, BISORE S, MPITABAKANA P & SERUZINGO D - La lutte contre les vecteurs du paludisme dans le cadre d'un projet de développement rural au Burundi. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1991, **71**, Suppl.1, 113-125.
- CARNEVALE P & COOSEMANS M - Some operational aspects of the use of personal protection methods against malaria at individual and community level. *Ann Soc Belge Méd Trop*, 1995, **75**, 81-103.
- CHANDRE F, DARRIER F, MANGA L, AKOGBETO M, FAYE O *et al.* - Status of pyrethroid resistance in *Anopheles gambiae sensu*

- lato. *Bull Org Mond Santé* 1999, **77**, 230-234.
7. COOSEMANS M & BARUTWANAYO M - Malaria control by anti-vectorial measures in a chloroquine-resistant area: a successful experience in a rice growing area of the Rusizi valley (Burundi). *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993, **67**, Suppl, 97-98.
 8. COOSEMANS M & GUILLET P - La protection du voyageur contre les piqûres de moustiques. *Méd Mal Infect*, 1999, **29** (suppl 3), 390-396.
 9. D'ALESSANDRO U - Severity of malaria and level of *Plasmodium falciparum* transmission. *Lancet*, 1997, **350**, 362-363.
 10. D'ALESSANDRO U & COOSEMANS M - Concerns on long-term efficacy of an insecticide-treated bednet programme on child mortality. *Parasitology Today*, 1997, **13**, 124-125.
 11. D'ALESSANDRO U, OLALEYE BO, MCGUIRE W, LANGEROCK P, AIKINS MK *et al.* - Reduction in mortality and in morbidity from malaria in Gambian children following the introduction of a National Insecticide Impregnated Bednet Programme. *Lancet*, 1995, **345**, 479-483.
 12. DIALLO D - *Do insecticide treated curtains prevent or delay child mortality? A four year investigation in rural Burkina Faso.* Dissertation London School of Hygiene and tropical Medicine. 1998, 49 pp.
 13. GOODMAN CA, COLEMAN PG & MILLS AJ - Cost-effectiveness of malaria control in sub-Saharan Africa. *Lancet*, 1999, **354**, 378-385.
 14. GREENWOOD B - Malaria transmission and vector control. *Parasitology Today*, 1997, **13**, 90-92.
 15. LENGELER C - Insecticide treated bednets and curtains for malaria control (a Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 1998, Oxford: Update Software (CD-ROM version).
 16. LENGELER C, ARMSTRONG-SHELLENBERG J, D'ALESSANDRO U, BINKA F & CATTANI J - Relative versus absolute risk of dying reduction after using insecticide-treated nets for malaria control in Africa. *Trop Med & Int Health*, 1998, **3**, 286-290.
 17. LENGELER C, SMITH T & ARMSTRONG SHELLENBERG J - Focus on the effect of bednets on malaria morbidity and mortality. *Parasitology Today*, 1997, **13**, 123-124.
 18. LINDSAY S & GIBSON M - Bednets revisited - Old idea, new angle. *Parasitology Today*, 1988, **4**, 270-272.
 19. LINES JD - The technical issues. In: *Net Gain - a new method to prevent malaria deaths.* LENGELER C, CATTANI JA, DE SAVIGNY DH (Eds) - IDRC and WHO, Ottawa, 1996, pp. 17-54.
 20. MOLINEAUX L - La lutte contre les maladies parasitaires: le problème du paludisme, notamment en Afrique. In: *La lutte contre la mort* - VALLIN J & LOPEZ A (Eds) - INED-UIESP travaux et documents cahier N°108, 1985, 1-39.
 21. MOLINEAUX L - Malaria and mortality: some epidemiological considerations. *Ann Trop. Med & Parasitol* 1997, **91**, 811-825.
 22. MOLINEAUX L - Nature's experiment: what implications for malaria prevention? *Lancet*, 1997, **349**, 1636-1637.
 23. MILLER J, JONES C, NDUNGURU S, CURTIS V & LINES J - A new strategy for treating nets. Part 2: Users' perceptions of efficacy and washing practices and their implications for insecticide dosage. *Trop Med Int Health*, 1999, **4**, 167-174.
 24. NABARRO D & TAYLER E - The "Roll Back Malaria" Campaign. *Science*, 1998, **280**, 2066-2068.
 25. NEVILL C, SOME E, MUNG'ALA V, MUTEMI W, NEW L *et al.* - Insecticide-treated bednets reduce mortality and severe morbidity from malaria among children on the Kenyan coast. *Trop Med & Int Hlth*, 1996, **1**, 139-146.
 26. QUINONES M, LINES J, THOMSON M, JAWARA M & GREENWOOD B - Permethrin-treated bed nets do not have a "mass-killing effect" on village populations of *Anopheles gambiae s.l.* in The Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1998, **92**, 373-378.
 27. ROBERT V & TRAPE JF - Lutter contre le paludisme en réduisant sa transmission? Présentation de la controverse. *Méd/sci*, 1997, **13**, 678-682.
 28. SNOW R, BASTOS DE AZEVEDO I, LOWE B, KARIRU E, NEVILL C *et al.* - Severe childhood malaria in two areas of markedly different *falciparum* transmission in East Africa. *Acta Tropica*, 1994, **57**, 289-300.
 29. SNOW R, OMUMBO J, LOWE B, MOLYNEUX C, OBIERO J *et al.* - Relation between severe malaria morbidity in children and level of *Plasmodium falciparum* transmission in Africa. *Lancet*, 1997, **349**, 1650-1654.
 30. TRAPE JF, PISON G, PREZIOSI MP, ENEL C, DESGRÉES A *et al.* - Impact of chloroquine resistance on malaria mortality. *C R Acad Sci Paris, Sciences de la vie*, 1998, **321**, 689-697.
 31. TRAPE JF & ROGIER C - Combating malaria morbidity and mortality by reducing transmission. *Parasitology Today*, 1997, **12**, 236-240.
 32. VAN BORTEL W, BARUTWANAYO M, DELACOLLETTE C & COOSEMANS M - Motivation à l'utilisation des moustiquaires imprégnées dans une zone à paludisme stable au Burundi. *Trop Med Int Health*, 1996, **1**, 71-80.
 33. VAN BORTEL W, DELACOLLETTE C, BARUTWANAYO M & COOSEMANS M - Deltamethrin impregnated bed nets as an operational tool for malaria control in a hyperendemic region of Burundi: impact on vector population and malaria morbidity. *Trop Med Int Health*, 1996, **1**, 824-835.
 34. VERLÉ P, LIEU T, KONGS A, VAN DER STUYF T & COOSEMANS M - Control of malaria vectors: cost analysis in a province of northern Vietnam. *Trop Med Int Health*, 1999, **4**, 130-145.
 35. VERLÉ P, RUYEN N, HUONG N, BE N, KONGS A *et al.* - A simple field test for detecting pyrethroids on impregnated nets. *Trop Med Int Health*, 1998, **3**, 833-836.